

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

処方せん医薬品 **ゾビラックス錠200**[®]

処方せん医薬品 **ゾビラックス錠400**[®]

Zovirax[®] Tablets

剤形	錠剤
規格・含量	ゾビラックス錠200 1錠中 日局アシクロビル200mg含有 ゾビラックス錠400 1錠中 日局アシクロビル400mg含有
一般名	和名：アシクロビル 洋名：aciclovir
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ゾビラックス錠200 承認年月日：1998年1月30日 薬価基準収載年月日：1988年8月22日 発売年月日：1988年10月3日 ゾビラックス錠400 承認年月日：1998年1月30日 薬価基準収載年月日：1992年4月17日 発売年月日：1992年4月20日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2012年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別及び性状	6
(2) 識別コード	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6
(2) 添加物	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 混入する可能性のある夾雑物	6
5. 溶出試験	7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
7. 製剤中の有効成分の定量法	7
8. 容器の材質	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
(1) 効能又は効果	8
(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意	8
2. 用法及び用量	8
(1) 用法及び用量	8
(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	9
(3) 服用時間とその理由	9
3. 臨床成績	9
(1) 臨床効果	9
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	11
(5) 治療的使用	12
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 薬剤耐性	14
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 最高血中濃度到達時間	15
(3) 通常用量での血中濃度	15
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 吸収速度定数	16
(2) バイオアベイラビリティ	16
(3) 消失速度定数	16
(4) クリアランス	16
(5) 分布容積	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	17
4. 分布	17
(1) 血液-脳関門通過性	17

(2) 胎児への移行性	17
(3) 乳汁中への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
6. 排泄	18
(1) 排泄部位	18
(2) 排泄率	18
(3) 排泄速度	18
7. 透析等による除去率	18
(1) 腹膜透析	18
(2) 血液透析	18
(3) 直接血液灌流	18

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	19
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	21
8. 副作用	22
(1) 副作用の概要	22
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	24
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	27
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32

13. 過量投与	33
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	33
15. その他の注意	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	34
2. 毒性	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	34

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	37
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	37
12. 再審査期間	37
13. 長期投与の可否	37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	37
15. 保険給付上の注意	37

XI. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外での効能・効果、用法・用量	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 開発から承認に至るまでの経緯

アシクロビル（ACV）は、1974年、米国ウエルカム研究所（現グラクソ・スミスクライン社）のSchaefferらにより合成され、米国および英国のウエルカム研究所により共同開発された非環状側鎖を有するプリン骨格の抗ウイルス剤で、1977年にヘルペス群ウイルスに対して特異的な活性を示し、かつ細胞毒性が弱く、高い選択性を有する化合物として見い出された。

本邦においては、1985年に点滴静注用ゾビラックスが承認され、免疫低下時のヘルペスウイルス感染症に対し使用されている。本剤（200mg錠）の開発は、海外で有効性が認められていた単純疱疹および免疫機能低下時の単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制に対して、1983年より開始された。臨床試験の結果、単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制に対して臨床効果および安全性が確認されたため、1988年6月に承認された。その後、帯状疱疹の効能・効果の追加および400mg錠の剤型追加の開発が開始され、1992年1月承認された。

その後、小児薬物療法検討会議の報告書に基づき、2010年6月に「性器ヘルペスの再発抑制」に対する小児の効能・効果、用法・用量が承認された。また、既存の適応に対する小児の用法・用量が承認された。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

1) 単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

承認後6年間（1988年6月28日～1994年6月27日）に使用成績調査8,918症例を収集した。有効性評価対象症例8,816例（判定不能：12例）中、単純疱疹を対象とした症例の改善率は94.78%（8,175/8,625例）であり、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制については、本剤投与期間中4例（2.23%：4/179例）に単純ヘルペスウイルス感染症の発症が認められた。また、安全性評価対象症例8,918例中、副作用発現率は0.78%（70/8,918例）であり、承認時までの調査における副作用発現率4.56%（40/877例）に比し、有意に低かった（ $p<0.001$, χ^2 検定）。

以上の結果、1996年3月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2) 帯状疱疹

承認後4年間（1992年1月21日～1996年1月20日）に使用成績調査3,463症例を収集した。有効性評価対象症例3,445例（判定不能：14例）における改善率は94.81%（3,253/3,431例）であった。安全性評価対象症例3,463例中、副作用発現率は4.04%（140/3,463例）であり、承認時までの調査における副作用発現率22.39%（88/393例）に比し、有意に低かった（ $p<0.001$, χ^2 検定）。

以上の結果、1998年3月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、同2型 (HSV-2)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に選択的な抗ウイルス活性を示す (*in vitro*)。
2. 単純疱疹の治療、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制および帯状疱疹の治療に有用性が認められている。
3. 単純疱疹を対象とした臨床試験および使用成績調査において、総症例9,795例中110例 (1.12%) に臨床検査値の変動を含む副作用が認められ、主なものは腹痛 (0.22%) 等であった。また、使用成績調査において、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制に対する使用例が179例 (骨髄移植施行後35日以内の投与例は117例、36日以上投与例は62例) 集積されたが、副作用はみられなかった (再審査終了時)。

帯状疱疹を対象とした臨床試験および使用成績調査において、総症例3,856例中228例 (5.91%) に臨床検査値の変動を含む副作用が認められ、主なものは高トリグリセライド血症 (1.22%)、ALT (GPT) 上昇 (0.93%)、BUN上昇 (0.86%) 等であった。

重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、血管浮腫等)、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血小板減少性紫斑病、急性腎不全、精神神経症状 [意識障害 (昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等]、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膵炎がまれにあらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ゾビラックス®錠 200

ゾビラックス®錠 400

(2) 洋 名

Zovirax® Tablets

(3) 名称の由来

一般名 aciclovir は、非環状側鎖を有する抗ウイルス剤、商品名 Zovirax は、帯状疱疹の“Zoster”および抗ウイルス剤“Antiviral Agents”から命名。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

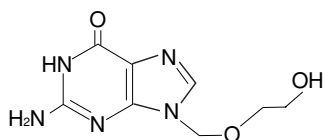
アシクロビル (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

aciclovir (JAN, INN, BAN)

acyclovir (USAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

5. 化学名 (命名法)

(和名)： 2-アミノ-9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] -1, 9-ジヒドロ-6*H*-プリン-6-オン (IUPAC)

(洋名)： 2-Amino-9- [(2-hydroxyethoxy) methyl] -1, 9-dihydro-6*H*-purin-6-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ACV

記号番号：BW-248U

7. CAS登録番号

59277-89-3 (aciclovir)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約300℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 9.35$ 、 $pK_{a2} = 2.52$

(6) 分配係数

溶 媒	分配係数
1-オクタノール／pH 1.1 緩衝液	<0.001
1-オクタノール／pH 7.0 緩衝液	0.06

(7) その他の主な示性値

吸光度（ λ max）：254～258nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度、湿度、光に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
5℃	60ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
25℃		無色透明プラスチック容器（密栓）	
37℃		褐色ガラス瓶（密栓）	
50℃		褐色ガラス瓶（密栓）	
25℃、相対湿度80%		ガラス瓶（開栓）	
50℃、相対湿度80%		ガラス瓶（開栓）	
室内散光		無色透明ガラス瓶（密栓）	

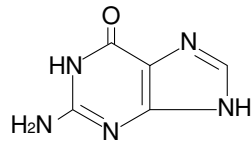
水溶液中での安定性試験

保存液	保存方法	保存条件	保存期間	結果
pH3～11の緩衝液	試料0.2gに、緩衝液5mLを加え懸濁液とし、無色アンプル中に保存	100℃	1時間	pH3において液体クロマトグラフィーにより、わずかにグアニンの増加を認める。
		室温	7日間	変化なし

〈強制分解による生成物〉

0.1N塩酸、100℃、1時間の酸性条件下で強制分解を行った結果、薄層クロマトグラフィーよりグアニンが認められている。

グアニン



3. 有効成分の確認試験法

日局「アシクロビル」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法







日局「アシクロビル」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

白色の割線つきの素錠。

販売名	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ゾビラックス錠200	 8.6 mm		 4.5 mm	261 mg
ゾビラックス錠400	 11 mm		 5.2 mm	522 mg

(2) 識別コード

ゾビラックス錠200：GX CL3

ゾビラックス錠400：GX CM1

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ゾビラックス錠200：1錠中 日局アシクロビル200mg含有。

ゾビラックス錠400：1錠中 日局アシクロビル400mg含有。

(2) 添加物

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
室温	60ヵ月	PTP包装	性状 含量 類縁物質	変化なし
室温	36ヵ月			
5℃	6ヵ月			
40℃	6ヵ月			
50℃	6ヵ月			
30℃・相対湿度75%	6ヵ月			
40℃・相対湿度90%	6ヵ月			
蛍光灯1400ルクス	6ヵ月			

4. 混入する可能性のある夾雑物

グアニン

5. 溶出試験

該当資料なし。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) プリン塩基による呈色反応
- (2) 紫外吸収スペクトル法
- (3) 日局「薄層クロマトグラフィー」

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「吸光度測定法」

8. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

[成人]

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

帯状疱疹

[小児]

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

帯状疱疹

性器ヘルペスの再発抑制

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。

(2) 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

〈解説〉

(1) 「性器ヘルペスの再発抑制」に関し、本剤の適応となる小児は中学生程度の年齢を想定していることから、中学生程度の小児の平均体重より、体重40kg以上の小児に本剤の使用を限ることとした。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

[成人]

単純疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[小児]

単純疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日

前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

带状疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである(参考)^{注)}。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)。

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹の治療	带状疱疹の治療
> 25	1回 200 mg を 1日5回	1回 800 mg を 1日5回
10~25	〃 1日5回	〃 1日3回
< 10	〃 1日2回	〃 1日2回

注) 外国人における成績である。

〈解説〉

腎機能障害のある患者では点滴静注時、アシクロビルの生体内半減期の延長および全身クリアランスの低下が認められた。これらの結果より本剤の減量の目安を算出した。

(3) 服用時間とその理由

成人に対しては1日5回、小児に対しては1日4回で特に服用時間に関する規定はないが、なるべく等間隔(就寝時を除く)で服用するのが望ましい。

〈参考〉

国内臨床試験では、就寝時を除く4時間毎で実施した。また英国、米国の添付文書では、1日5回投与の場合、就寝時を除く4時間毎と規定されている。

臨床現場では、コンプライアンスの維持のため、朝食後、昼食後、おやつの後(午後4時頃)、夕食後、就寝前の5回が多い。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内延べ136施設で実施された二重盲検試験および一般臨床試験の概要は次のとおりである。

V. 治療に関する項目

	有効率	
	二重盲検試験	一般臨床試験
①単純疱疹	81.3% (26/32例) ¹⁾	89.2% (522/619例)
②骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制	100.0% (28/28例) ²⁾	90.9% (10/11例)
③帯状疱疹	75.0% (60/80例) ³⁾	93.4% (142/152例)

2) 小児

小児の単純疱疹の治療に対する有効率は0～5歳：87.8% (43/49例)、6～15歳：84.4% (27/32例)であった。投与量は6歳以上の大多数で1回200mg、6歳未満の約半数では1回100mgであった⁴⁾。

小児骨髄移植において、1回200mg、1日3～5回の予防投与を行ったところ、単純ヘルペスウイルス感染症の発症は認められなかった (0/12例)⁵⁾。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子16例を対象にアシクロビル200mgおよび400mgの単回投与試験を、健康成人男子8例を対象にアシクロビル200mgを1日5回、3日間の反復投与試験を行った。その結果、臨床および各種検査所見に本剤に関連した著明な異常は認められなかった⁶⁾。

健康成人男子12例を対象にアシクロビル800mgおよび1,200mgの単回投与試験を、健康成人男子8例を対象にアシクロビル800mgを1日5回、3日間の反復投与試験を行った。その結果、反復投与時に軽度で一過性の血清トリグリセライド値の上昇およびALT (GPT) 上昇が各1例に認められた以外は、本剤に起因すると思われる有意な臨床検査値異常、自他覚症状および心電図異常は認められなかった⁷⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

[成人]

単純疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[小児]

単純疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

帯状疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

6) 笹 征史ほか. *臨床薬理* 1987; **18**: 523.

7) 笹 征史ほか. *臨床医薬* 1990; **6**: 427.

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

- 1) カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス等の単純疱疹患者78例を対象にアシクロビル1回100mg、200mgまたは400mg 1日5回、5日間投与の3群比較試験を行った。その結果、有効率は3群間で有意差が認められなかった (χ^2 検定) が、カポジ水痘様発疹症等の皮疹が広範囲に分布する例における著効率は200mg/回および400mg/回投与群では100mg/回群より高く、投与開始4日目の全般改善度の推移において、100mg/回投与群および200mg/回投与群間に有意な傾向 ($p<0.1$ t-test) が認められた。安全性においては、投与中止例はなく、3群間における副作用および臨床検査値異常の発現頻度に有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

以上より、単純疱疹の治療時の投与量は、1回200mg、1日5回が適切であると判断された⁸⁾。

8) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1987; **3**: 337.

- 2) 帯状疱疹患者100例を対象にアシクロビル1回200mgまたは800mg 1日5回、7日間投与の2群比較試験を行った結果、800mg/回投与群は、200mg/回投与群に比し有意に高い有効率を示した ($p<0.05$, χ^2 検定)。安全性においては、両群に有意差はなかった (χ^2 検定)。

以上より、帯状疱疹治療時の投与量は、1回800mg、1日5回が適切であると判断された⁹⁾。

9) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1990; **6**: 441.

(4) 検証的試験

- 1) カポジ水痘様発疹症等の、広範囲に皮疹が分布する単純疱疹患者69例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検試験を行った。アシクロビル1回200mgまたはプラセボを1日5回、5日間経口投与した結果、アシクロビル投与群が、プラセボ投与群に比し有意に高い有効率 ($p<0.01$, χ^2 -test) および有用率 ($p<0.01$, χ^2 -test) を示し、安全性においては両群の副作用および臨床検査値異常変動の発現頻度に有意差は認められなかった¹⁾。

1) 新村真人ほか. *臨床とウイルス* 1988; **16**: 73.

- 2) 同種骨髄移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の予防効果および安全性を検討するため、同種骨髄移植を受けた患者63例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。アシクロビル1回200mgまたはプラセボを1日5回、骨髄移植施行7日前より施行後35日まで経口投与した結果、薬剤投与期間中の単純ヘルペスウイルス感染症発症率は、アシクロビル投与群0%、プラセボ投与群24.1%であり、アシクロビル投与群において単純ヘルペスウイルス感染症に対する有意な予防効果が認められた ($p=0.006$; Fisher's exact test)。安全性に関しては、両群各1例に副作用が認められたが、臨床上問題となる副作用は認められなかった²⁾。

2) 正岡 徹ほか. *臨床とウイルス* 1987; **15**: 255.

V. 治療に関する項目

- 3) 帯状疱疹患者173例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。アシクロビル1回800mgまたはプラセボを1日5回、7日間経口投与した結果、アシクロビル投与群が、プラセボ投与群に比し有意に高い有効率 ($p < 0.01$; U-test、 χ^2 -test) および有用率 ($p < 0.01$; U-test、 χ^2 -test) を示し、安全性 (U-test、 χ^2 -test) においては両群に有意差は認められなかった³⁾。

3) 新村真人ほか. 臨床とウイルス 1990; 18: 464.

(5) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯 (2) 承認から再審査に至るまでの経緯」の項参照。

- 2) 承認条件として実施予定の内容

該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

バラシクロビル塩酸塩、イドクスウリジン、ビダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{10)~15)}

アシクロビルは単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、同2型 (HSV-2)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染細胞内に入ると、ウイルス性のチミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸 (ACV-TP) となる。ACV-TPは正常基質であるデオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) と競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する。

アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*^{3), 10), 16)~25)}

アシクロビルのヘルペス群ウイルスに対する *in vitro* における IC₅₀ 値は、HSV-1 0.01~1.25 µg/mL、HSV-2 0.01~3.20 µg/mL、VZV 0.17~7.76 µg/mLであった。

アシクロビルの抗ウイルス作用

ウイルス	IC ₅₀ (平均値) [µg/mL]	ウイルス株	宿主細胞	測定法
HSV-1	0.05~0.32 (0.13)	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16)		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05)		Vero	プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44)			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17)			プラーク減少法
0.07~0.12 (0.09)				
HSV-2	0.17~0.70 (0.42)	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41)			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36)			プラーク減少法
	0.01~3.20 (0.46)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
0.04~0.56 (0.17)				
VZV	0.28~0.56 (0.45)	Batson, Benj, CaQu, Diaz, Ellen	WI-38	プラーク減少法
	0.34~1.13 (0.84)	臨床分離株	HEF	マイクロタイター法
	3.44~7.76 (7.09)			プラーク減少法
	0.45~1.62 (0.95)			
	0.17~1.78 (0.50)	Batson, CaQu, K9, 臨床分離株		
0.61~1.58 (1.15)	臨床分離株			

VI. 薬効薬理に関する項目

2) *in vivo*²⁶⁾

モルモットの膣内にHSV-2を接種して性器ヘルペス感染症を発生させ、接種後1ないし2日目から5日間、アシクロビルを経口投与（125mg/kg×2/日）した実験で、病巣スコアは対照群に比し有意に低下した（ $p<0.001$ ；Mann-Whitney U-test）。

なお、VZV感染症については、適切な動物実験がないために検討されていない。

(3) 薬剤耐性²⁷⁾

HSVおよびVZVのアシクロビルに対する耐性は、ウイルス性チミジンキナーゼ（TK）またはDNAポリメラーゼの質的または量的変化によるものであると考えられる。

アシクロビルに対する感受性が低下したHSV、VZVの臨床分離株が免疫機能低下患者、特に進行性HIV感染症患者から検出されている。

免疫機能低下患者からこれまで分離されたアシクロビル耐性株の大部分がTK欠損株であるが、ウイルス性TK変異株（TKの一部欠損およびTKの変異）およびDNAポリメラーゼ変異株も分離されている。TK欠損株は、乳児および免疫機能の低下した成人患者において重篤な疾患を引き起こすことがある。アシクロビルによる治療に対する反応が低い患者では、アシクロビルに対する耐性の可能性を考慮すべきである。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間^{6), 7)}

約1.3時間 (200mg、800mg単回投与時)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人での薬物動態^{6), 7)}

①単回投与

健康成人にアシクロビル200mgおよび800mgを単回経口投与した場合、投与約1.3時間後にそれぞれ最高血漿中濃度は0.63 $\mu\text{g/mL}$ および0.94 $\mu\text{g/mL}$ に達し、血漿中濃度半減期は約2.5時間であった。

ACV経口単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
200	8	0.63 ± 0.07	1.31 ± 0.46	2.64 ± 0.59	2.51 ± 0.30
800	8	0.94 ± 0.23	1.31 ± 0.75	4.79 ± 1.15	2.43 ± 0.55

②反復投与

健康成人にアシクロビル200mgを4時間毎に1日5回、3日間連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は0.77～0.85 $\mu\text{g/mL}$ 、平均トラフ濃度は0.41～0.45 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、800mgを同様の投与方法で連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は2.02～2.31 $\mu\text{g/mL}$ 、トラフ濃度は1.18～1.36 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 小児における薬物動態^{4), 5)}

①単回投与

小児HSV感染症患者17例 (4歳～15歳) にアシクロビル200mgを単回投与した場合、年齢の低下と共に最高血漿中濃度、AUC、尿中ACV回収率が高くなる傾向が認められたが、6歳以上では成人とほぼ同等であり、半減期も成人とほぼ同等 (2～3時間) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

小児にACV 200mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

年齢(歳)	n	平均投与量 (mg/kg)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	t _{1/2} (hr)	Clr (mL/min)	24時間尿中回収(%)	
								ACV	CMMG
～5	4	12.2	0.81 ± 0.11	2.7 ± 1.7	5.62 ± 2.27	3.3 ± 1.9	181 ± 63	26.06 ± 2.66	1.56 ± 0.67
6～10	7	8.5	0.72 ± 0.27	2.3 ± 0.9	3.28 ± 0.87	1.8 ± 0.3	210 ± 87	22.16 ± 2.80	1.22 ± 0.09
11～15	6	4.3	0.61 ± 0.36	1.8 ± 1.1	3.23 ± 1.98	2.4 ± 1.2	131 ± 70	14.78 ± 11.67	0.96 ± 0.63

②反復投与

小児HSV感染症患者15例（1歳～14歳）にアシクロビル100mgまたは200mgを1日5回、5日間経口投与した場合、ピーク濃度、トラフ濃度は下表のとおりであった。

	100mg	200mg
ピーク濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.43	0.61
トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.22	0.22

また、小児骨髄移植患者11例（2歳～15歳）にアシクロビル200mgを1日3～5回経口投与した場合、他の患者と同等の吸収が認められたが、クレアチンクリアランス値が40～60mL/min/1.48m²の一部の患児では2.25 $\mu\text{g/mL}$ 以上の血清中濃度を示した。

〈参考〉(外国人における成績)⁵³⁾

小児HSV感染症患者5例（2歳以下。2月齢未満3例を含む）にアシクロビル300mg/m²を1日4回5～7日間経口投与したところ、新生児および月齢の低い乳児では、腎機能が未熟なため、血漿中濃度の上昇、消失半減期の若干の延長が認められた。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度²⁷⁾

〈参考〉

尿中のアシクロビル濃度が溶解度（2.5mg/mL）を超えた場合、尿細管中にアシクロビルが析出することがある。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数^{6), 7)}

アシクロビル200mgまたは800mgを単回投与した時の吸収速度定数は、各々7.8 \pm 6.1、4.1 \pm 3.5 hr⁻¹であった。

(2) バイオアベイラビリティ²⁷⁾

10～20%（用量増加により低下）

(3) 消失速度定数^{6), 7)}

アシクロビル200mgまたは800mgを単回投与した時の消失速度定数は、各々0.280 \pm 0.031、0.302 \pm 0.084 hr⁻¹であった。

(4) クリアランス^{6), 7)}

アシクロビル200mgまたは800mgを単回投与した時の腎クリアランスは、各々301 \pm 23、312 \pm 33 mL/minであった。

VII. 薬物動態に関する項目

- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種
該当資料なし。
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
初回通過効果による影響は、少ないと考えられる。
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
代謝体CMMGのHSV-1に対する活性は、*in vitro*でACVの約1/700である。
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし。

6. 排泄

- (1) 排泄部位⁶⁾
主排泄経路は腎で、排泄機構として糸球体濾過および尿細管分泌の両方の関与が認められている。
- (2) 排泄率
- 1) 200mg⁶⁾
健康成人8例にアシクロビル200mgを単回経口投与した場合、48時間以内に投与量の25.0%が未変化体として尿中に排泄され、総排泄量の72～73%が投与後6時間までに排泄された。
- 2) 800mg⁷⁾
健康成人8例にアシクロビル800mgを単回経口投与した場合、48時間以内に12.0%が未変化体として尿中に排泄され、投与後6時間までに総排泄量の66～67%が尿中に排泄された。

ACV経口単回投与後の尿中ACV回収率（%）

投与量	時間 (hr)				
	0～6	6～12	12～24	24～48	計 (0～48)
200mg	18.2 ±4.1	3.9 ±1.5	1.7 ±0.5	1.3 ±0.7	25.0 ±5.0
800mg	8.0 ±2.1	2.2 ±0.7	1.1 ±0.2	0.7 ±0.3	12.0 ±3.2

測定法：HPLC 結果は平均値±標準誤差

- (3) 排泄速度
「6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照。

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析（外国人における成績）³⁵⁾
点滴静注時、腹膜透析での平均除去率は約12%であった。
- (2) 血液透析（外国人における成績）³⁶⁾
アシクロビル2.5mg/kg点滴静注時、6時間の血液透析により血漿中濃度は約60%減少した。
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分およびプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩に対して過敏症の既往のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 腎障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (2) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]
- (3) 高齢者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
- (4) 小児 [「小児等への投与」の項参照]

〈解説〉

- (1) 「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照。
- (3) 「9. 高齢者への投与」の項参照。
- (4) 「11. 小児等への投与」の項および「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始することが望ましい。なお、帯状疱疹の治療においては原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。
- (2) 単純疱疹の治療においては本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (3) 帯状疱疹の治療においては本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。
- (4) 本剤は、主として免疫機能の低下を伴わない患者に適応される。悪性腫瘍、自己免疫疾患などの免疫機能の低下した患者には、アシクロビル注射剤の点滴静脈内投与等を考慮すること。
- (5) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。
- (6) 本剤は、主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照）。また、これら患者においては、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。
- (7) 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。

〈解説〉

- (1) 本剤はウイルスの増殖を阻害する薬剤であるため、ウイルスが盛んに増殖している早い時期に投与を開始する方が効果が期待できる³⁷⁾。特に帯状疱疹については、第3相比較試験を第5病日以内の患者に限定して実施し、対照群に比し有意に優れた効果を示したため設定した。
- (2)、(3) 単純疱疹の治療では5日間で大半の症例が有効性を示した。帯状疱疹の治療では7日間投与で大半の症例が有効性を示した。
この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化または遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。
- (4) 免疫機能の低下した患者では重篤化または遷延化する可能性があり点滴静注用アシクロビルを考慮すべきと考えられるため設定した。
- (5) バラシクロビル製剤の添付文書の「重要な基本的注意」において記載されている事項である。バラシクロビル製剤では成人に対してのみ性器ヘルペスの再発抑制療法における用法・用量が承認されており、一方で、本剤では性器ヘルペスの再発抑制に関する使用について体重40kg以上の小児に限ることとした。
性器ヘルペスという疾患の治療方法については体重40kg以上の中学生程度とそれ以上の年齢層で大きな違いはないと考えられることから、本剤においてもバラシクロビル製剤と同様の注意喚起を行うことにした。
- (6) 腎障害患者、腎機能が低下している患者、および高齢者には、以下の点を考慮して投与すること。
 - ①アシクロビルは主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、アシクロビルの血中濃度が持続する可能性がある。したがって、投与の際には投与間隔を調整すること。
 - ②これらの患者に投与した場合、精神神経系の副作用が発現する可能性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
 - ③投与中には適切な水分補給を行うよう、患者に指導すること。

- ④精神神経系の副作用が発現した場合には、投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。
- ⑤上記のとおり、投与間隔を調節し投与しても、精神神経系の副作用が発現することがある。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥血液透析によりアシクロビルを除去することができるので、精神神経症状等の副作用が見られた場合には、処置の1つとして血液透析を考慮すること。添付文書に記載しているとおり、ゾビラックスは6時間の透析にて、アシクロビル血中濃度の約60%が減少する。
- (7) アシクロビルを急速に高用量で静脈内投与したところ、腎障害の発現が報告されている³⁸⁾。アシクロビルによる腎障害は、腎尿細管におけるアシクロビルの濃度が溶解度を越えたとき、アシクロビルが結晶化することによって起こると考えられている³⁹⁾。また、これは一過性であり、水分を十分に摂取することによって避けることができる⁴⁰⁾。
- 脱水による尿量の減少がアシクロビルによる腎障害のリスクファクターとなるので⁴¹⁾、脱水症状を起こしやすいと考えられる患者（意識障害のある患者、高熱や下痢が発現している患者、高齢者など）には、本剤投与中には適切な水分摂取を行うよう注意すること。

7. 相互作用^{42)~45)}

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。 ^{注)}	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されるとの報告がある。
シメチジン	アシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある(バラシクロビル塩酸塩でのデータ)。 ^{注)}	シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。 ^{注)}	本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

注) 特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

単純疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例9,795例中、110例(1.12%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛22例(0.22%)、下痢14例(0.14%)、高トリグリセライド血症9例(0.09%)、ALT(GPT)上昇9例(0.09%)、AST(GOT)上昇7例(0.07%)であった。また、使用成績調査において、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制に対する使用例が179例(骨髄移植施行後35日以内の投与例は117例、36日以上投与例は62例)集積されたが、副作用はみられなかった(再審査終了時)。

帯状疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例3,856例中、228例(5.91%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、高トリグリセライド血症47例(1.22%)、ALT(GPT)上昇36例(0.93%)、BUN上昇33例(0.86%)、貧血25例(0.65%)、白血球減少18例(0.47%)であった(再審査終了時)。

1) 重大な副作用と初期症状

次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ① アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)(いずれも頻度不明^{注1)})
- ② 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病(いずれも頻度不明^{注1)})
- ③ 急性腎不全(頻度不明^{注1)})
- ④ 精神神経症状:意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等(頻度不明^{注1)})
- ⑤ 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑥ 呼吸抑制、無呼吸(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑦ 間質性肺炎(頻度不明^{注1)})
- ⑧ 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑨ 急性膵炎(頻度不明^{注1)})

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、痒痒	固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多	リンパ球増多、血小板増多	出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少
肝臓	肝腫大、肝機能検査値異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇)		
腎臓	BUN上昇	血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿	乏尿、結晶尿
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感	消化不良、食欲不振	胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気	振戦、めまい、感情鈍麻	意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振 等
循環器		動悸	頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格			関節痛、筋肉痛
泌尿器		排尿困難	尿閉
全身症状	頭痛	悪寒、発熱、全身倦怠感	失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖	血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇	肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 単純疱疹および骨髄移植時におけるHSV感染症の発症抑制

〈副作用発現頻度〉

	承認時迄の 調査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合計
調査症例数	877	8,918	9,795
副作用発現症例数	40	70	110
副作用発現件数	59	82	141
副作用発現症例率(%)	4.56	0.78	1.12
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.23)	11 (0.12)	13 (0.13)
紅斑性発疹	1 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)
蕁麻疹	0	3 (0.03)	3 (0.03)
水疱性皮膚疹	1 (0.11)	0	1 (0.01)
痒疹(症)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	0	4 (0.04)	4 (0.04)
振戦	0	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	0	4 (0.04)	4 (0.04)
自律神経系障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
心悸亢進	0	2 (0.02)	2 (0.02)
精神障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
傾眠	0	2 (0.02)	2 (0.02)
消化管障害	10 (1.14)	35 (0.39)	45 (0.46)
嘔気	2 (0.23)	5 (0.06)	7 (0.07)
嘔吐	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
下痢	3 (0.34)	11 (0.12)	14 (0.14)
口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	0	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腹痛	4 (0.46)	18 (0.20)	22 (0.22)
肝臓・胆管系障害	8 (0.91)	3 (0.03)	11 (0.11)
AST(GOT)上昇	5 (0.57)	2 (0.02)	7 (0.07)
ALT(GPT)上昇	6 (0.68)	3 (0.03)	9 (0.09)
ビリルビン血症	1 (0.11)	0	1 (0.01)
γ-GTP上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	16 (1.82)	2 (0.02)	18 (0.18)
アルカリフォスファターゼ上昇	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.03)
LDH上昇	4 (0.46)	0	4 (0.04)
高カリウム血症	1 (0.11)	0	1 (0.01)
高コレステロール血症	3 (0.34)	1 (0.01)	4 (0.04)
高トリグリセライド血症	9 (1.03)	0	9 (0.09)
白血球・網内系障害	10 (1.14)	3 (0.03)	13 (0.13)
好酸球増多(症)	3 (0.34)	0	3 (0.03)
白血球減少(症)	4 (0.46)	1 (0.01)	5 (0.05)
白血球増多(症)	3 (0.34)	2 (0.02)	5 (0.05)
リンパ球減少	1 (0.11)	0	1 (0.01)
泌尿器系障害	3 (0.34)	3 (0.03)	6 (0.06)
血尿	1 (0.11)	0	1 (0.01)
膿尿	0	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇	2 (0.23)	2 (0.02)	4 (0.04)
一般的全身障害	1 (0.11)	9 (0.10)	10 (0.10)
悪寒	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	0	6 (0.07)	6 (0.06)
倦怠(感)	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)

注1) ゾビラックス錠200およびゾビラックス顆粒40%の投与症例におけるデータの総計

注2) ゾビラックス錠200および錠400投与症例におけるデータ

② 带状疱疹

〈副作用発現頻度〉

	承認時迄の 調 査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合 計
調査症例数	393	3,463	3,856
副作用発現症例数	88	140	228
副作用発現件数	130	171	301
副作用発現症例率(%)	22.39	4.04	5.91
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
発 疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
昏 迷	0	1 (0.03)	1 (0.03)
振 戦	0	1 (0.03)	1 (0.03)
めまい	0	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
感情鈍麻	0	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	11 (2.80)	22 (0.64)	33 (0.86)
嘔 気	6 (1.53)	7 (0.20)	13 (0.34)
嘔 吐	6 (1.53)	1 (0.03)	7 (0.18)
下 痢	0	5 (0.14)	5 (0.13)
消化不良	0	1 (0.03)	1 (0.03)
食欲不振	0	3 (0.09)	3 (0.08)
舌 炎	1 (0.25)	0	1 (0.03)
腹 痛	2 (0.51)	5 (0.14)	7 (0.18)
排便回数増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害	23 (5.85)	23 (0.66)	46 (1.19)
肝機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AST (GOT) 上昇	12 (3.05)	5 (0.14)	17 (0.44)
ALT (GPT) 上昇	19 (4.83)	17 (0.49)	36 (0.93)
ビリルビン血症	0	3 (0.09)	3 (0.08)
γ-GTP 上昇	0	4 (0.12)	4 (0.10)
代謝・栄養障害	25 (6.36)	43 (1.24)	68 (1.76)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AG比異常	1 (0.25)	0	1 (0.03)
LDH上昇	7 (1.78)	0	7 (0.18)
高カリウム血症	2 (0.51)	1 (0.03)	3 (0.08)
高コレステロール血症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
糖 尿	1 (0.25)	3 (0.09)	4 (0.10)
低アルブミン血症	3 (0.76)	0	3 (0.08)
高トリグリセライド血症	11 (2.80)	36 (1.04)	47 (1.22)
赤血球障害	10 (2.54)	13 (0.38)	23 (0.60)
貧血	12 (3.05)	13 (0.38)	25 (0.65)
白血球・網内系障害	15 (3.82)	14 (0.40)	29 (0.75)
好酸球増多(症)	4 (1.02)	0	4 (0.10)
白血球減少(症)	6 (1.53)	12 (0.35)	18 (0.47)
白血球増多(症)	3 (0.76)	2 (0.06)	5 (0.13)
リンパ球増多(症)	1 (0.25)	0	1 (0.03)
好塩基球増多(症)	1 (0.25)	0	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害	3 (0.76)	0	3 (0.08)
血小板血症	3 (0.76)	0	3 (0.08)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	承認時迄の 調 査	使用成績の 調査の累計	合 計
泌尿器系障害	12 (3.05)	33 (0.95)	45 (1.17)
NPN上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血 尿	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿	3 (0.76)	0	3 (0.08)
尿円柱	0	3 (0.09)	3 (0.08)
膿 尿	1 (0.25)	2 (0.06)	3 (0.08)
排尿困難	0	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN上昇	8 (2.04)	25 (0.72)	33 (0.86)
一般的全身障害	2 (0.51)	7 (0.20)	9 (0.23)
悪 寒	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.05)
顔面浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
頭 痛	1 (0.25)	4 (0.12)	5 (0.13)
発 熱	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.05)
倦怠(感)	0	1 (0.03)	1 (0.03)

注1) ゴピラックス錠200、錠400およびゴピラックス顆粒40%の投与症例におけるデータの総計

注2) ゴピラックス錠200および錠400投与症例におけるデータ

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

① 単純疱疹を対象とした調査

要 因		調査症例数	副 作 用 発現症例数	副 作 用 発現件数	副 作 用 発現症例率 (%)	
性別	男 性	3,672	19	21	0.51	
	女 性	5,067	51	61	1.00	
年 齢 別	15歳以下	1,006	6	6	0.59	
	16～44歳	4,088	29	35	0.70	
	45～64歳	2,502	21	26	0.83	
	65歳以上	1,143	14	15	1.22	
使用 理 由 別	単純疱疹	8,714	69	81	0.79	
	合併症 無	6,970	47	55	0.67	
	合併症 有	1,744	22	26	1.26	
	発症抑制*	179	0	0	0.00	
	合併症 無	0	0	0	0.00	
	合併症 有	179	0	0	0.00	
	その他	25	1	1	4.00	
	合併症 無	23	1	1	4.35	
合併症 有	2	0	0	0.00		
用 量 別	≤0.5g/日	396	6	7	1.51	
	0.5g/日<～≤1g/日	8,311	63	74	0.75	
	1g/日<	32	1	1	3.12	
用 量 別 ・ 年 齢 別	≤0.5g/日	15歳以下	386	1	1	0.25
		16～44歳	2	1	1	50.00
		45～64歳	3	2	3	66.66
		65歳以上	5	2	2	40.00
	0.5g/日< ～≤1g/日	15歳以下	620	5	5	0.80
		16～44歳	4,073	27	33	0.66
		45～64歳	2,483	19	23	0.76
		65歳以上	1,135	12	13	1.05
	1g/日<	15歳以下	0	0	0	0.00
		16～44歳	13	1	1	7.69
		45～64歳	16	0	0	0.00
		65歳以上	3	0	0	0.00
総投与量別	≤3g	8,739	48	53	0.54	
	≤5g	7,666	15	18	0.19	
	5g<	1,328	7	11	0.52	
総投与量別 ・ 年 齢 別	≤3g	15歳以下	1,006	5	5	0.49
		16～44歳	4,088	20	23	0.48
		45～64歳	2,502	15	17	0.59
		65歳以上	1,143	8	8	0.69
	≤5g	15歳以下	440	1	1	0.22
		16～44歳	3,807	7	7	0.18
		45～64歳	2,354	4	6	0.16
		65歳以上	1,065	3	4	0.28
	5g<	15歳以下	73	0	0	0.00
		16～44歳	647	2	5	0.30
		45～64歳	410	2	3	0.48
		65歳以上	198	3	3	1.51

*骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

要 因		調査症例数	副 作 用 発現症例数	副 作 用 発現件数	副 作 用 発現症例率 (%)
使用 期間 別	3日以下	8,739	48	53	0.54
	5日以下	8,175	15	18	0.18
	6日以上	1,561	7	11	0.44
併用 薬 剤 別	無	2,956	18	22	0.60
	有	5,782	52	60	0.89
	抗ウイルス剤	955	12	15	1.25
	ステロイド剤	955	9	12	0.94
	消炎・鎮痛剤	2,162	16	19	0.74
	抗生剤	1,856	20	25	1.07
	その他	1,570	20	25	1.27
	不 明	1	0	0	0.00
合 併 症 別	無	6,993	48	56	0.68
	有	1,746	22	26	1.26
	皮膚疾患	783	4	4	0.51
	肝疾患	55	0	0	0.00
	腎疾患	38	1	1	2.63
	血液疾患	51	1	1	1.96
	その他	949	17	21	1.79
特 異 体 質 別	無	7,831	60	72	0.76
	有	907	10	10	1.10
	不明	1	0	0	0.00
併 用 療 法 別	無	8,680	70	82	0.80
	有	56	0	0	0.00
	不明	3	0	0	0.00

- ② 骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制を対象とした調査179例全例に副作用の発現は認められなかった。

③ 帯状疱疹を対象とした調査

要 因		調査症例数	副 作 用 発現症例数	副 作 用 発現件数	副 作 用 発現症例率 (%)	
性別	男 性	1,590	74	96	4.65	
	女 性	1,873	66	75	3.52	
年 齢 別	15歳以下	104	4	5	3.84	
	16～44歳	974	33	43	3.38	
	45～64歳	1,399	58	67	4.14	
	65歳以上	986	45	56	4.56	
使 理 由 別	帯状疱疹	3,450	140	171	4.05	
	その他	13	0	0	0.00	
用 量 別	≤2g/日	199	4	6	2.01	
	2g/日<～<4g/日	957	43	51	4.49	
	4g/日	2,304	93	114	4.03	
	4g/日<	3	0	0	0.00	
用 量 別・年 齢 別	≤2g/日	15歳以下	44	1	1	2.27
		16～44歳	50	1	1	2.00
		45～64歳	54	0	0	0.00
		65歳以上	51	2	4	3.92
	2g/日<～<4g/日	15歳以下	27	1	1	3.70
		16～44歳	263	11	15	4.18
		45～64歳	378	18	19	4.76
		65歳以上	289	13	16	4.49
	4g/日	15歳以下	33	2	3	6.06
		16～44歳	660	21	27	3.18
		45～64歳	966	40	48	4.14
		65歳以上	645	30	36	4.65
	4g/日<	15歳以下	0	0	0	0.00
		16～44歳	1	0	0	0.00
		45～64歳	1	0	0	0.00
		65歳以上	1	0	0	0.00
総 投 与 量 別	≤12g	3,463	25	30	0.72	
	≤20g	3,228	25	26	0.77	
	≤28g	2,157	79	103	3.66	
	28g<	318	11	12	3.45	
総 投 与 量 別・年 齢 別	≤12g	15歳以下	104	1	1	0.96
		16～44歳	974	7	8	0.71
		45～64歳	1,399	8	8	0.57
		65歳以上	986	9	13	0.91
	≤20g	15歳以下	66	1	1	1.51
		16～44歳	900	7	7	0.77
		45～64歳	1,333	9	10	0.67
		65歳以上	929	8	8	0.86
	≤28g	15歳以下	31	2	3	6.45
		16～44歳	569	17	26	2.98
		45～64歳	925	39	47	4.21
		65歳以上	632	21	27	3.32
	28g<	15歳以下	1	0	0	0.00
		16～44歳	66	2	2	3.03
		45～64歳	144	2	2	1.38
		65歳以上	107	7	8	6.54

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

要 因		調査症例数	副作用発 現症例数	副 作 用 発現件数	副 作 用 発現症例率 (%)
使用 期間 別	～3日	3,463	22	25	0.63
	～5日	3,360	22	25	0.65
	～7日	2,493	65	84	2.60
	～14日	816	31	37	3.79
	15日～	4	0	0	0.00
併用 薬 剤 別	無	226	2	2	0.88
	有	3,237	138	169	4.26
	抗ウイルス剤	721	20	24	2.77
	ステロイド剤	193	15	19	7.77
	消炎・鎮痛剤	2,655	116	143	4.36
	抗生物質・化学療法剤	623	41	42	6.58
	抗癌剤 その他	15 2,179	1 100	1 126	6.66 4.58
合 併 症 別	無	2,624	89	114	3.39
	有	839	51	57	6.07
	肝疾患	44	4	5	9.09
	腎疾患	27	3	4	11.11
	血液疾患 その他	25 776	5 44	7 49	20.00 5.67
特 異 体 質 別	無	3,329	129	158	3.87
	有	133	11	13	8.27
	アレルギー体質	67	4	4	5.97
	特異体質	0	0	0	0.00
	薬物過敏症	56	6	7	10.71
	その他 不明	12 1	1 0	2 0	8.33 0.00
併 用 療 法 別	無	3,343	136	166	4.06
	有	120	4	5	3.33
	透析	2	0	0	0.00
	神経ブロック	31	1	2	3.22
	その他	88	3	3	3.40

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

「2. 禁忌内容とその理由」の項〈解説〉参照。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

〈解説〉

一般的に高齢者は腎機能が低下していることが多く、活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され高い血中濃度が持続し、精神神経系等の副作用があらわれやすくなるおそれがあるので注意すること。

高齢者は、渇きに対する欲求が低いこと、頻尿をおそれての飲水の抑制、腎でのナトリウム保持能の低下、嚥下障害のための飲水不足などにより、脱水症状を起こしやすと考えられる。脱水状態では腎血流量が低下し、アシクロビルによる腎障害が起こりやすくなるので、高齢者に本剤を投与する際には、適切な水分摂取を行うよう指導すること。

また、服用時に服用困難を感じる場合には、必要に応じて多めの水で服用するよう患者に指導すること。

単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制を対象とした使用成績調査で、単純疱疹を効能・効果としている症例8,739例において65歳以上の高齢者に使用している症例は1,143例、13.07%であり、副作用発現率は1.22%（14/1,143例）で、64歳以下群（0.73%：56/7,596例）と有意差は認められなかった（ $p=0.1059$ N.S. Fisher直接確率法）。しかし、65歳以上群で消化管障害、泌尿器系障害の副作用発現率（消化管障害0.52%：6/1,143例、泌尿器系障害0.17%：2/1,143例）が64歳以下群（消化管障害0.38%：29/7,596例、泌尿器系障害0.01%：1/7,596例）と比較して高かった。

一方、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制を効能・効果としている症例179例では、50歳の慢性骨髄性白血病患者に投与した症例が最も高齢であった。

また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査では、3,463例において65歳以上94歳までの高齢者に使用している症例は986例、28.47%であり、副作用発現率は4.56%（45/986例）で、64歳以下群（3.83%：95/2,477例）と比べ有意ではないが高かった（ $p=0.3393$ N.S. Fisher直接確率法）。

また、65歳以上群で泌尿器系障害の副作用発現率は1.72%（17/986例）であり、64歳以下群（0.64%：16/2,477例）と比較して高かった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている⁴⁶⁾。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている(「薬物動態」の項参照)。]

<解説>

単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制を対象とした使用成績調査対象例8,918例中、妊娠患者への投与は5例に行われた。

全例で追跡調査を実施し、当初より中絶する予定であった1例を除き、いずれも出生児に対する影響はみられていない。また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査対象例3,463例中、妊娠患者への投与は2例に行われた。いずれも出生児に対する影響はみられていない。

調査対象外施設から自発報告として1例に、先天性心疾患(Ebstein奇形、心房中隔欠損症、肺動脈閉鎖)および新生児肝腫大の発現、さらに死亡した報告がみられたが因果関係は不明であった。

11. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<参考>

単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制を対象とした使用成績調査において、単純疱疹を効能・効果としている症例8,739例中、15歳以下の症例は1,006例、11.51%であり、これらのうち、0.59%(6/1,006例)に副作用がみられた。16歳以上群における副作用発現率0.82%(64/7,733例)と有意差は認められなかったが(p=0.5726 N.S. Fisher直接確率法)、15歳以下群で白血球・網内系障害の副作用発現率(0.19%:2/1,006例)が16歳以上群(0.01%:1/7,733例)と比較して高かった。

一方、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制を効能・効果としている症例179例において15歳以下の小児に使用している症例は123例、68.71%であった。

また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査3,463例中、2歳以上15歳以下の症例は104例、3.00%であった。これらのうち、副作用発現率は3.85%(4/104例)で、16歳以上群(4.04%:136/3,359例)に比べ有意ではないが低かった(p=1.0000 N.S. Fisher直接確率法)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与

徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。

処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

15. その他の注意⁴⁷⁾

骨髓小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180mg/kg 以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。

[Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180、360、720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髓小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{48), 49)}

一般薬理について主として最高用量100mg/kgの静脈内投与により検討した。中枢神経系、呼吸・循環器系、末梢自律神経系、平滑筋、消化器系等に対する作用、尿量・電解質排泄、抗炎症およびアジュバント関節炎に対する作用、蛋白凝固および溶血性、抗菌性、抗腫瘍性活性、および免疫能におよぼす影響について検討した結果、一部に作用を認めたが、いずれも高用量または高濃度におけるものであった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物	CD-1系マウス		Wistar系ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		>10,000	>10,000	>20,000	>20,000
皮下		1,375	1,118	620	660
静脈内		1,268	1,118	910	750
腹腔内		724	約 724	860	1,125

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス1ヵ月間経口投与試験⁵⁰⁾

マウスに50、150、450mg/kg/日を1ヵ月間経口投与した試験において、異常は認められなかった。最大無作用量は、450mg/kg/日と推定された。

2) イヌ12ヵ月間経口投与試験⁵¹⁾

イヌに15、45、150mg/kg/日の経口投与試験を開始したところ、45mg/kg/日以上群で体重減少、爪の脱落が認められた。投与量を15、30、60mg/kg/日に変更後はこれらの症状は回復し、1年間の投与期間にわたりその他の異常も認められなかった。最大無作用量は、30mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) マウスの交配前から、交配および妊娠期間中、さらに分娩後の期間にわたり、50、150、450mg/kg/日を経口投与した試験では、親動物の生殖能、胎児および新生児の発育分化、およびF₂の発育分化に影響は認められなかった⁵²⁾。

2) 非標準的手法でラットの器官形成期（妊娠10日目）に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/日以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部および尾の異常が認められた⁴⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であった⁴⁷⁾が、マウスに180、360、720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。

2) がん原性⁵¹⁾

マウスおよびラットに50、150、450mg/kg/日を110～126週間経口投与した試験では、がん原性

は認められなかった。

3) 溶血性

*in vitro*で0.5～2.0%アシクロビル溶液0.1mLに全血5mL添加では無作用であるが、0.5～2.0%アシクロビル溶液5mLに全血、または50%赤血球懸濁液0.1mL添加で溶血が認められた。

4) 抗原性

ウサギ、モルモットおよびラットにおいて、アシクロビルおよびその主代謝物（CMMG）は抗原性を示さなかった。

5) 局所刺激性

ウサギ（雄）において、アシクロビル0.25%、2.5%注射剤を筋肉内投与した場合、刺激性は生理食塩液より強く、0.75%酢酸より弱かった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）（包装に使用期限を表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

100錠（10錠×10）PTP

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾビラックス点滴静注用250

ゾビラックス顆粒40%

ゾビラックス眼軟膏3%

ゾビラックス軟膏5%

ゾビラックスクリーム5%

同 効 薬：バラシクロビル塩酸塩、ビダラビン、ファムシクロビル

7. 国際誕生年月日

1981年6月10日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

ゾビラックス錠200：

昭和63年（1988年）6月28日〔(63AM輸)第0117号〕

平成10年（1998年）1月30日〔21000AMZ00145000〕（製造承認取得）

ゾビラックス錠400：

平成4年（1992年）1月21日〔(04AM輸)第0027号〕

平成10年（1998年）1月30日〔21000AMZ00146000〕（製造承認取得）

9. 薬価基準収載年月日

ゾビラックス錠200：昭和63年（1988年）8月22日

ゾビラックス錠400：平成4年（1992年）4月17日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

ゾビラックス錠200

平成4年（1992年）1月21日：带状疱疹の効能・効果追加

ゾビラックス錠200/400

平成22年（2010年）6月18日：性器ヘルペスの再発抑制の効能・効果（小児に対する用法・用量）を追加

平成22年（2010年）6月18日：単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹に対する小児の用法・用量を追加

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：平成8年（1996年）3月7日]

带状疱疹

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：平成10年（1998年）3月12日]

12. 再審査期間

単純疱疹および骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：6年間

[調査期間：1988年6月28日～1994年6月27日（終了）]

带状疱疹：4年間

[調査期間：1992年1月21日～1996年1月20日（終了）]

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省令第107号第10条（平成18年3月6日付）に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ゾビラックス錠200：6250002 F 1025

ゾビラックス錠400：6250002 F 2021

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 新村真人ほか. 臨床とウイルス 1988; **16**: 73.
- 2) 正岡 徹ほか. 臨床とウイルス 1987; **15**: 255.
- 3) 新村真人ほか. 臨床とウイルス 1990; **18**: 464.
- 4) 南谷幹夫ほか. 小児科臨床 1987; **40**: 3153.
- 5) 矢部みはるほか. 臨床とウイルス 1987; **15**: 397.
- 6) 笹 征史ほか. 臨床薬理 1987; **18**: 523.
- 7) 笹 征史ほか. 臨床医薬 1990; **6**: 427.
- 8) 新村真人ほか. 臨床医薬 1987; **3**: 337.
- 9) 新村真人ほか. 臨床医薬 1990; **6**: 441.
- 10) Biron KK, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; **18**: 443.
- 11) Biron KK, et al. *Herpesvirus NY*, NY: Alan R Liss Inc, 1984: 677.
- 12) Furman PA, et al. *J Virol* 1979; **32**: 72.
- 13) Furman PA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; **20**: 518.
- 14) St. Clair MH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; **18**: 741.
- 15) Miller WH, et al. *J Biol Chem* 1980; **255**: 7204.
- 16) Hasegawa T, et al. *J Med Virol* 2001; **63**: 57.
- 17) 武藤茂生ほか. 小児科臨床 1983; **36**: 2785.
- 18) 西田輝夫ほか. 日本眼科紀要 1983; **34**: 1173.
- 19) Al-Hasani AM, et al. *J Antimicrob Chemother* 1986; **18**(Suppl. B) : 113.
- 20) Crumpacker CS, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; **15**: 642.
- 21) McLaren C, et al. *Am J Med* 1982; **73**(1A) : 376.
- 22) 菅生元康ほか. 臨床医薬 2002; **18**: 1177.
- 23) Leahy BJ, et al. *J Virol Methods* 1994; **48**: 93.
- 24) 白木公康ほか. 臨床とウイルス 1983; **11**: 279.
- 25) Machida H. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; **29**: 524.
- 26) Kern ER. *Am J Med* 1982; **73**: 100.
- 27) 米国添付文書 : 2007.
- 28) de Miranda P, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**: 662.
- 29) de Miranda P, et al. *J Antimicrob Chemother* 1983; **12** (Suppl. B) : 29.
- 30) 英国添付文書 : 2012.
- 31) Blum MR, et al. *Am J Med* 1982; **73**: 186.
- 32) Greffe BS, et al. *J Pediatr* 1986; **108**: 1020.
- 33) Lau RJ, et al. *Obstet Gynecol* 1987; **69**(3 Part 2) : 468.
- 34) Van Dyke RB, et al. *Am J Med* 1982; **73**: 172.
- 35) Boelaert J, et al. *J Antimicrob Chemother* 1987; **20**: 69.
- 36) Laskin OL, et al. *Am J Med* 1982; **73**: 197.
- 37) 本田まりこ. 日本医師会雑誌 1999; **121**: 1797.
- 38) Brigden D, et al. *Am J Med* 1982; **73**: 182.

- 39) Peterslund NA. *Scand J Infect Dis* 1985; **47**: 80.
- 40) Brigden D, et al. *Scand J Infect Dis* 1985; **47**: 33.
- 41) Potter JL, et al. *Pediatr Infect Dis* 1986; **5**: 710.
- 42) Laskin OL, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; **21**: 804.
- 43) De Bony F, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**: 458.
- 44) Bullingham RES, et al. *Clin Pharmacokinet* 1998; **34**: 429.
- 45) Maeda Y, et al. *Biol Pharm Bull* 1996; **19**: 1591.
- 46) Stahlmann R, et al. *Infection* 1987; **15**: 261.
- 47) Clive D, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 587.
- 48) Steele RW, et al. *Infect Immun* 1980; **28**: 957.
- 49) Parker LM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; **21**: 146.
- 50) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 573.
- 51) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 579.
- 52) Moore Jr HL, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 560.
- 53) Sullender WM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; **31**: 1722.

2. その他の参考文献

なし。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月
英国	Zovirax	1983年 1月
フランス	Zovirax	1984年 6月
ドイツ	Zovirax	1984年 11月
米国	Zovirax	1985年 1月
オーストラリア	Zovirax	1986年 4月
カナダ	Zovirax	1986年 7月
中国	Zovirax	1991年 7月

2. 海外での効能・効果、用法・用量

国名	英国	米国
販売名	ZOVIRAX	ZOVIRAX
含量	200mg (錠剤) 800mg (錠剤) 200mg/5mL (懸濁剤) 400mg/5mL (懸濁剤)	200mg (カプセル剤) 400mg (錠剤) 800mg (錠剤) 200mg/5mL (懸濁剤)
承認年月	1983年1月	1985年1月
効能・効果 用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> * 単純疱疹の治療 - 1回 200mg、1日5回 (4時間毎) 5日間 (重症の初発型では延長可能)。極度に免疫機能の低下した患者 (骨髄移植後など) や消化管吸収が不良の患者においては1回 400mgまで増量または点滴静注剤投与を考慮する。 * 免疫機能が正常な患者における単純疱疹の発症抑制 - 1回 200mg、1日4回または1回 400mg、1日2回。1回200mg、1日3回あるいは1日2回も可。6ヵ月～12ヵ月毎に治療を中止し、経過観察する。 * 免疫機能の低下した患者における単純疱疹の発症抑制 - 1回 200mg、1日4回。極度に免疫機能の低下した患者 (骨髄移植後など) や消化管吸収が不良の患者においては1回 400mgまで増量または点滴静注剤投与を考慮する。ハイリスク期間により予防投与期間を決定する。 * 水痘、带状疱疹の治療 - 1回 800mg、1日5回 (4時間毎) 7日間。極度に免疫機能の低下した患者 (骨髄移植後など) や消化管吸収が不良の患者においては点滴静注剤投与を考慮する。 <p>小児における単純疱疹の治療および免疫機能の低下した小児における単純疱疹の発症抑制：2歳以上では成人と同量、2歳未満では成人の半量を投与する。 小児における水痘の治療：6歳以上は1回 800mg、2～5歳は1回 400mg、2歳未満は1回 200mgを1日4回、5日間。体重換算する場合は、1回20mg/kg (最高800mg)、1日4回。</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 初発型性器ヘルペスの治療 - 1回 200mg、1日5回 (4時間毎)、10日間 * 再発型性器ヘルペスの長期抑制療法 - 1回 400mg、1日2回または1回200mg、1日3～5回 12ヵ月投与後再発頻度などの再評価を行い、投与継続の必要性を判断する。 * 再発型性器ヘルペスの間欠的治療 - 1回 200mg、1日5回 (4時間毎)、5日間 * 带状疱疹の治療 - 1回 800mg、1日5回 (4時間毎)、7～10日間 * 水痘の治療 - 1回 20mg/kg (最高800mg)、1日4回、5日間

但し、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

[成人]

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

帯状疱疹

[小児]

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

帯状疱疹

性器ヘルペスの再発抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。
- (2) 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

用法・用量

[成人]

単純疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[小児]

単純疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

帯状疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

XII. 参考資料

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである(参考)^{注)}。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)。

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹の治療	帯状疱疹の治療
> 25	1回 200 mg を 1日5回	1回 800 mg を 1日5回
10～25	〃 1日5回	〃 1日3回
< 10	〃 1日2回	〃 1日2回

注) 外国人における成績である。

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

<http://glaxosmithkline.co.jp>